

## CARTA AL DIRECTOR

## Enfermedad de Quincke, desafío del Especialista en Otorrinolaringología

## Quincke's disease, challenge of the Specialist in Otorhinolaryngology

MSc. Dr. Magdiel Rodríguez Labrada<sup>1</sup>MSc. Dr. Lázaro Sarduy Bermúdez<sup>2</sup>Dra Mitdrey Corrales Álvarez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Máster en Longevidad satisfactoria. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Otorinolaringología. Profesor Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz", Santa Clara. Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milán Castro", Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Correo electrónico: [magdielrl@hamc.vcl.sld.cu](mailto:magdielrl@hamc.vcl.sld.cu)

<sup>2</sup> Máster en Urgencias Estomatológicas. Especialista de I Grado en Estomatología General Integral y en Periodontología. Profesor Asistente de la Facultad de Estomatología, Santa Clara. Facultad de Estomatología, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Correo electrónico: [magdielrl@hamc.vcl.sld.cu](mailto:magdielrl@hamc.vcl.sld.cu)

<sup>3</sup> Especialista de I Grado en Estomatología General Integral y Periodontología. Profesor Asistente de la Facultad de Estomatología, Santa Clara. Facultad de Estomatología, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Correo electrónico: [magdielrl@hamc.vcl.sld.cu](mailto:magdielrl@hamc.vcl.sld.cu)

## RESUMEN

La enfermedad de Quincke o angioedema hereditario es una enfermedad genética causada por la deficiencia funcional de la enzima C1 inhibidor. Es una enfermedad rara, de transmisión autosómica dominante, caracterizada por episodios recurrentes y autolimitados de angioedema. Su incidencia se estima de 1:10 000 a 1:50 000 habitantes, ha sido descrita en todas las etnias y afecta a ambos sexos por igual y los ataques afectan la piel, el abdomen y la faringe o la laringe. Cuba, y en especial la Provincia de Villa Clara, se han visto afectadas en los últimos años por la presencia de pacientes que sufren esta enfermedad. El rápido diagnóstico, basado en un correcto examen físico, y el tratamiento adecuado son las herramientas esenciales para evitar las complicaciones. Se hace un llamado sobre el actuar médico ante esta situación de salud a fin de preservar el más preciado tesoro, la vida.

**Palabras clave:** angioedema

## ABSTRACT

Quincke's disease or hereditary angioedema is a genetic disease caused by the functional deficiency of the enzyme C1 inhibitor. It is a rare disease of autosomal dominant transmission, characterized by recurrent self-limiting

episodes of angioedema. Its incidence is estimated from 1:10 000 to 1:50 000 inhabitants, it has been described in all races and affects both sexes equally and attacks affect the skin, abdomen and pharynx or larynx. Cuba, especially the province of Villa Clara, have been affected in recent years by the presence of patients suffering this disease. The rapid diagnosis, based on a proper physical examination, and appropriate treatment are essential tools to avoid complications. A call is made on the medical act in this health situation in order to preserve the most precious treasure, life.

**Key words:** angioedema

En los últimos años varias son las enfermedades en la esfera de la Especialidad de Otorrinolaringología que, en su evolución, desarrollan emergencias relacionadas con el compromiso del tracto respiratorio superior y que desencadenan eventos de emergencia médica que ponen en riesgo la vida de las personas. El Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, por su ubicación y por carácter provincial, recibe los pacientes remitidos de las diferentes áreas de salud de la provincia y de las demás provincias de la región central del país. En este centro los Especialistas, los Residentes y los estudiantes en formación son protagonistas en el diagnóstico y el tratamiento de una enfermedad en la que pocas veces se piensa y que es más común mientras menos se plantea: el angioedema hereditario o enfermedad de Quincke -nombre debido a su descubridor, Heinrich I. Quincke, que publicó la primera descripción detallada en 1882 al objetivar el cuadro en dos generaciones de la misma familia-.<sup>1</sup>

El angioedema hereditario es una enfermedad genética causada por la deficiencia funcional del C1 inhibidor (INH).<sup>1</sup> Es una enfermedad rara, de transmisión autosómica dominante, caracterizada por episodios recurrentes y autolimitados de angioedema. Se estima una incidencia de 1:10 000 a 1:50 000 habitantes, ha sido descrito en todas las etnias, afecta a ambos sexos por igual<sup>2</sup> y los ataques afectan la piel, el abdomen y la faringe o la laringe. El ataque cutáneo produce un edema circunscrito y deformante, doloroso, tenso y no pruriginoso, que compromete, con mayor frecuencia, a las extremidades; el compromiso de la mucosa gastrointestinal produce un abdomen agudo médico con dolor intenso, náuseas, vómitos, diarrea, peritonismo y síntomas de hipovolemia y, finalmente, el compromiso faríngeo y laríngeo (o ambos) causa disfonía, alteraciones en la deglución y obstrucción de la vía aérea superior, lo que causa la muerte por asfixia en el 15% a 50% de los pacientes.<sup>1-3</sup> Los ataques inesperados, en cualquier circunstancia y frecuentemente graves y la habitual historia familiar de mortalidad por la enfermedad, generan una percepción de riesgo permanente en los pacientes que afecta gravemente su calidad de vida.

Dado el fuerte compromiso hereditario la reproducción, en este grupo de personas, requiere de una adecuada planificación familiar y de asesoramiento genético, pero es muchas veces un acto de valentía y convencimiento. Se han descrito dos variantes de este padecimiento con manifestaciones clínicas idénticas:<sup>4</sup> la variante tipo I afecta al 85% de los casos con niveles antigénicos y funcionales bajos de C1 INH plasmático y, en el 15% restante, la tipo II, con nivel antigénico normal o alto de C1 INH pero funcionalmente

deficiente.<sup>5</sup> Se han notificado más de 150 mutaciones en el gen del C1 INH responsables de estas alteraciones.<sup>6</sup>

El C1 INH es un inhibidor de esterasas serínicas que inactiva a diferentes proteasas del sistema complemento, a la kalicreína del sistema de contacto, a la plasmina del sistema fibrinolítico, al factor Hageman y sus fragmentos y al factor XI de la coagulación.<sup>7</sup>

El polimorfismo clínico de esta enfermedad hace que sea difícil de reconocer y, muchas veces, mal diagnosticada. Los síntomas suelen confundirse con otras formas de angioedema, sobre todo de origen alérgico, lo que puede traer consecuencias catastróficas para los pacientes, pues su origen y su tratamiento son absolutamente diferentes.

En la actualidad, y a pesar del mayor conocimiento existente sobre esta enfermedad, el sistema de salud aún carece de la preparación necesaria para su tratamiento. Los tratamientos ideales no se encuentran disponibles en los hospitales o centros asistenciales y el conocimiento de los profesionales suele ser escaso. Por lo tanto, resulta imprescindible que el mismo paciente, junto con el profesional tratante, elabore un plan de emergencia con anticipación pues cualquier demora en la emergencia puede ser fatal. Dar a conocer esta enfermedad a amigos y familiares o portar, junto a los documentos legales, alguna tarjeta que informe que la padece, puede facilitar un diagnóstico rápido y más certero.

Conducta a seguir ante un paciente que acuda a un centro de atención médica con esta enfermedad -aprobada en el manuscrito final del consenso de la Asociación argentina de angioedema hereditario y la industria farmacéutica en el año 2010-:<sup>8</sup>

Tratamiento del ataque agudo:

El objetivo del tratamiento del ataque agudo es evitar la mortalidad, disminuir la gravedad y la duración de los síntomas y evitar su impacto emocional negativo.

Existen cuatro tipos de drogas para este tratamiento:

1) Concentrados de C1 inhibidor

a) derivado del plasma humano<sup>9</sup>

b) recombinante (RHUCIN<sup>®</sup>/Ruconest<sup>®</sup>)<sup>9</sup>

2) Antagonista del sistema de las quininas, el agente anti kalicreína ecallantide<sup>8,9</sup> (Kalbitor)

3) Antagonista del receptor B<sub>2</sub> de la bradiquinina, el icatibant<sup>10</sup> (Firazyr)

4) Plasma fresco concentrado o plasma tratado con detergente.<sup>10</sup> Se plantea que el plasma está asociado a un gran riesgo de transmisión de infecciones al paciente, por lo que en muchos países se retiró esta terapéutica del tratamiento pero en Cuba, derivado de la adquisición de este fármaco por terceros países como consecuencia del bloqueo económico, todavía se usa, pero se evalúa, en cada caso, la relación riesgo-beneficio en el tratamiento. La dosis recomendada era de dos unidades, aunque existe un riesgo potencial de agravamiento del ataque. El plasma fresco solo debería utilizarse en emergencias y en la ausencia de otras drogas; no se considera un sustituto terapéutico del C1 INH, no hay estudios comparativos entre ellos.

Todas estas drogas han sido utilizadas tempranamente durante el ataque agudo, en una estrecha ventana de tiempo, bajo la suposición de que el tratamiento, luego de cinco o seis horas de que el ataque adquiera intensidad moderada, no mejorará el resultado final.

Existen en el mercado mundial medicamentos comercializables disponibles para el tratamiento de esta enfermedad:

**-Berinert P**

El Berinert P es un concentrado de C1 inhibidor derivado del plasma humano de dadores seleccionados. Los estudios de observación de tratamientos abiertos han confirmado la eficacia del producto y sugieren que la administración muy temprana, aún durante el pródromo del ataque y en dosis bajas, es eficaz.<sup>9</sup> El medicamento es útil en cualquier tipo de ataque, incluidos los laríngeos.<sup>10</sup> No ha habido problemas con la seguridad de la droga y el único evento adverso recurrente registrado ha sido la presencia de una reacción local de dolor, edema y eritema en el lugar de la inyección, en el 90% de los pacientes. De acuerdo a observaciones en estudios en fase abierta la droga es útil también en los ataques laríngeos.<sup>10</sup>

**-Firazyr®**

El icatibant (Firazyr®) es un decapeptido sintético, análogo de la bradiquinina, que contiene cinco aminoácidos no proteinogénicos. Es un antagonista selectivo y estable del receptor B2 de la bradiquinina, de elección también para el ataque agudo.

Si los medicamentos no son efectivos, se aplican diferentes procedimientos:

**-Traqueostomía**

Es de elección en pacientes cuyo compromiso de la vía respiratoria sea inminente y puede ser desarrollado en estadios iniciales de la afección, sobre todo cuando las drogas aplicadas no resuelven el cuadro clínico del paciente.

**-Prevención del ataque**

El objetivo de este tratamiento es disminuir la cantidad de episodios por período de tiempo. Se administra el medicamento cuando los pacientes están libres de síntomas y en forma continua. Se han estudiado tres clases de drogas para el tratamiento preventivo del ataque agudo: andrógenos atenuados, agentes fibrinolíticos y C1 INH.<sup>10</sup>

**Andrógenos atenuados**

El andrógeno atenuado de uso es el danazol. Ha demostrado eficacia en dosis de hasta 600mg/día para la disminución de la frecuencia, la duración y la gravedad de los ataques.<sup>10</sup>

**Antifibrinolíticos**

Dos agentes antifibrinolíticos, el ácido epsilonamino caproico -EACA (Ipsilon®)- en dosis de hasta 16g/día y el ácido tranexámico -Actrapid®, Transamin®- en dosis de 20 a 50mg/kg/día divididos en dos o tres tomas, con una dosis máxima de cuatro a 6g diarios, son eficaces. Las dosis pueden ser disminuidas progresivamente a 500mg una o dos veces por día o, incluso, a regímenes de dos días por semana.<sup>10</sup>

El reconocimiento temprano de los síntomas y el tratamiento oportuno de esta emergencia médica son las principales herramientas del médico de urgencias, es por ello que con la presente información se realiza un llamado para el estudio y la atención de las pautas de tratamiento del angioedema hereditario, pues una vida salvada bien vale la pena.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. Ann Intern Med. 1976;84:589-93.
2. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M. Bradykinin-mediated angioedema. N Engl J Med. 2002;347:621-2.

3. Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafidi J, Davis AE III. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest* 2002; 109: 1057-63.
4. Bowen T, Cicardi M, Fakas H. Canadian 2008 International Consensus Algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114: 629-37.
5. Bowen T, Cicardi M, Bork K. Hereditary angiodema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunolog.* 2008 Jan; 100(1 Suppl 2): S30-S40.
6. Bowen T, Cicardi M, Farkas H. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6(1): 24-37.
7. Cicardi M, Bork K, Caballero T. On behalf of HAWK (Hereditary Angioedema International Working Group). Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema due to hereditary C1- inhibitor deficiency. Consensus report of an International Working Group. *Allergy.* 2012; 67: 147-57.
8. Fernández Romero DS, Di Marco P, Malbrán A. Angioedema Hereditario. Historia familiar y manifestaciones clínicas en 58 pacientes. *Medicina (B Aires).* 2009; 69: 601-6.
9. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Oct; 124(4): 801-8. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.017.
10. Zuraw BL, Busse PJ, White M. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010 Aug 5; 363: 513-22 doi: 10.1056/NEJMoa0805538

Recibido: 26-5-14

Aprobado: 28-7-14

**Magdiel Rodríguez Labrada.** Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro".  
Avenida Hospital Nuevo e/ Doble Vía y Circunvalación. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.  
Código Postal: 50200 Teléfono (53)(42)270000. Correo electrónico:  
[magdielrl@hamc.vcl.sld.cu](mailto:magdielrl@hamc.vcl.sld.cu)